

Znaczenie kliniczne interakcji między kłopidogrelem a inhibitorami pompy protonowej

Clinical significance of interactions between clopidogrel and proton pump inhibitors

Aldona Kubica¹, Marek Koziński², Grzegorz Grzešk^{2, 3}, Aleksander Goch¹

¹Katedra i Zakład Promocji Zdrowia, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera, Bydgoszcz

²Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera, Bydgoszcz

³Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera, Bydgoszcz

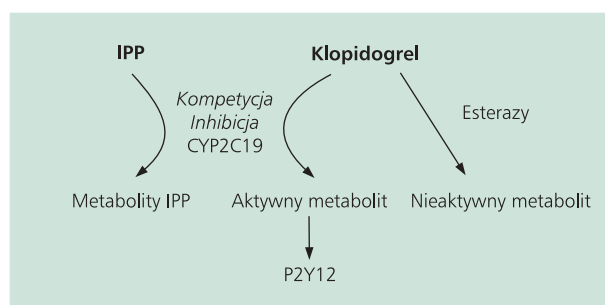
WSTĘP

Skojarzone leczenie przeciwplatekcyjne mimo pewnych ograniczeń stanowi podstawę terapii i prewencji wtórnej u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (OZW) i u chorych leczonych za pomocą angioplastyki wieńcowej [1–3]. Pacjenci przewlekle przyjmujący kłopidogrel i kwas acetylosalicylowy ze względu na zwiększone ryzyko występowania krwawień z przewodu pokarmowego często przyjmują leki z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP) [4]. W metabolizmie tych leków bierze także udział cytochromalny enzym CYP2C19 [5]. W tym kontekście niezwykle interesujące są wyniki badań nad interakcjami między kłopidogrelem a niektórymi IPP, ponieważ potencjalnie najważniejszym punktem w metabolizmie kłopidogrelu, który może być niekorzystnie modyfikowany przez IPP, jest właśnie enzym CYP2C19 [6, 7].

Analizując problem interakcji między tymi lekami, trzeba brać pod uwagę co najmniej 2 potencjalne mechanizmy: kompetycję obu leków o dostęp do enzymu i bezpośrednie działanie hamujące aktywność CYP2C19 przez IPP (ryc. 1).

Powstaje zatem wiele pytań, z których 2 mają podstawowe znaczenie: jak silne jest hamujące działanie IPP na transformację kłopidogrelu w jego aktywny metabolit i czy interakcja między kłopidogrelem a lekami z grupy IPP przekłada się na niekorzystny efekt kliniczny?

Ponadto, biorąc pod uwagę wpływ polimorfizmu CYP2C19 na metabolizm kłopidogrelu, bardzo interesujące wydaje się zbadanie, czy stosowanie IPP u osób, które są nosicielami dysfunkcyjnego allelu CYP2C19*2, wiąże się z większym niż u pozostałych ograniczeniem antyagregacyjnego działania kłopidogrelu?



Rycina 1. Mechanizmy interakcji pomiędzy kłopidogrelem a inhibitorem pompy protonowej (IPP)

Innym problemem, który wymaga wyjaśnienia, jest stwierdzenie, czy hamujące działanie IPP na metabolizm kłopidogrelu jest charakterystyczne dla całej klasy IPP, czy może wiąże się tylko z niektórymi lekami z tej grupy?

PRZEGLĄD BADAŃ EX VIVO

Przystępując do próby odpowiedzi na te pytania, warto przytoczyć ciekawe wyniki uzyskane w badaniu PRINCIPLE-TIMI 44 (*the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial*) [8]. W grupie pacjentów losowo przypisanych do terapii kłopidogrelem średnie zahamowanie agregacji płytek było niższe u osób przyjmujących jednocześnie IPP niż u chorych, którzy nie stosowali leków z tej grupy. W konsekwencji, zarówno w 6. godzinie po przyjęciu dawki nasycającej kłopidogrelu, jak i po 15 dniach terapii podtrzy-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Aldona Kubica, Katedra i Zakład Promocji Zdrowia, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, ul. Techników 3, 85–801 Bydgoszcz, e-mail: kizpromzdr@cm.umk.pl

Praca wpłynęła: 29.11.2010 r. Zaakceptowana do druku: 12.01.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

mującej, częstość występowania braku odpowiedzi na ten lek (zahamowanie agregacji płytek $< 20\%$ w odpowiedzi $20 \mu\text{M}$ ADP) była znamienne większa wśród pacjentów przyjmujących jednocześnie IPP niż u pozostałych osób [8].

W prospektywnym, randomizowanym badaniu Gilard i wsp. [6] oceniali wpływ omeprazolu na skuteczność działania kłopidogrelu, badając wskaźnik reaktywności płytek (PRI, *platelet reactivity index*). Metoda ta, wysoce specyficzna dla blokowania płytkowego receptora P2Y_{12} , opiera się na pomiarze fosforylacji białka VASP (*vasodilator-stimulated phosphoprotein*) przy użyciu cytometru przepływowego. Potencjalnie wyższe ryzyko zakrzepicy oceniane na podstawie PRI było znamienne wyższe w grupie osób przyjmujących kłopidogrel i omeprazol w porównaniu z badanymi otrzymującymi wyłącznie kłopidogrel [6].

Celem obserwacyjnego badania opublikowanego przez Sibbinga i wsp. [9] było określenie wpływu jednoczesnej terapii przy użyciu różnych IPP (pantoprazol, omeprazol, esomeprazol) na antyagregacyjne działanie kłopidogrelu u chorych po wszczępieniu stentu do tętnicy wieńcowej. Wywołana za pomocą ADP agregacja płytek była znamienne wyższa jedynie u osób otrzymujących omeprazol w porównaniu z pacjentami niestosującymi IPP. Natomiast osoby przyjmujące zarówno pantoprazol, jak i esomeprazol cechowały się indukowaną agregacją płytek na poziomie porównywalnym z chorymi niestosującymi leków z grupy IPP [9].

Przytoczone wyżej wyniki znajdują potwierdzenie w randomizowanym badaniu PACA (*Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association*) [10], w którym porównywano wpływ dodatkowego leczenia omeprazolem lub pantoprazolem na skuteczność antyagregacyjnego działania kłopidogrelu u chorych z wszczepionym stentem z powodu OZW bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Po miesięcznej terapii ryzyko braku adekwatnej odpowiedzi na kłopidogrel na podstawie wartości PRI było wyraźnie większe w grupie otrzymujących omeprazol w porównaniu z pacjentami przyjmującymi pantoprazol. Jednak, co ciekawe, mniej specyficzny dla blokowania receptora P2Y_{12} test, polegający na pomiarze wywołanej za pomocą ADP agregacji płytek, nie wykazał istotnych różnic między grupami [10].

Cennym uzupełnieniem wiedzy dotyczącej różnic oddziaływania poszczególnych IPP na metabolizm kłopidogrelu jest obserwacyjne badanie opublikowane przez Siller-Matulę i wsp. [4], w którym wykazano, że zarówno przyjmowanie pantoprazolu, jak i esomeprazolu nie wiąże się z osłabieniem antyagregacyjnego działania kłopidogrelu. Podobne wyniki uzyskali badacze z Bochum [11], którzy u chorych poddanych angioplastyce wieńcowej z implantacją stentu nie zaobserwowali zwiększonej agregacji płytek krwi w porównaniu z osobami nieotrzymującymi IPP.

Bardzo interesujące badanie w grupie zdrowych ochotników przeprowadzili Angiolillo i wsp. [12]. Uzyskane przez nich wyniki potwierdziły istnienie silnej farmakodynamicznej interakcji między kłopidogrelem i omeprazolem. Nato-

miast wpływ pantoprazolu wydaje się mały, choć nie całkowicie wykluczony. Co ciekawe, podawanie kłopidogrelu i omeprazolu w 12-godzinny odstępie nie spowodowało zmniejszenia wykładników interakcji między tymi lekami mimo relatywnie krótkiego czasu ich półtrwania. Należy podkreślić, że w cytowanym badaniu omeprazol i pantoprazol stosowano w dawkach wyższych niż zazwyczaj używane w praktyce klinicznej [12]. Słabą stroną tej niezwykle interesującej analizy jest także brak skorelowania uzyskanych wyników z polimorfizmem CYP2C19.

Przytoczone wyniki badań [4, 6, 8–12] konsekwentnie wskazują, że niekorzystny wpływ IPP na antyagregacyjne działanie kłopidogrelu nie jest efektem klasy, a spośród badanych leków prawdopodobnie ogranicza się tylko do omeprazolu.

Nieco odmienne w swojej wymowie są wyniki opublikowane przez zespół niemieckich autorów z ośrodka w Tübingen [13]. Stwierdzili oni podobny, niekorzystny efekt trzech różnych leków z grupy IPP (pantoprazol, esomeprazol, omeprazol), sugerując tym samym efekt klasy w zakresie interakcji z kłopidogrelem [13].

KLINICZNE BADANIA RETROSPEKTYWNE

Badania *ex vivo* znalazły swoje potwierdzenie także w części badań *in vivo*.

W retrospektywnym badaniu kohortowym opublikowanym przez Ho i wsp. [14], obejmującym pacjentów leczonych kłopidogrelem po hospitalizacji z powodu OZW, wykazano, że równoczesne przyjmowanie IPP zwiększało ryzyko ponownej hospitalizacji z powodu OZW oraz ryzyko zaniechania rewaskularyzacyjnego, natomiast nie zwiększało ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny. Warto podkreślić, że wśród osób stosujących IPP w tym badaniu zdecydowana większość przyjmowała omeprazol [14]. Podobnie Kreutz i wsp. [15] w retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym 16 690 pacjentów poddanych implantacji stentu wewnątrzwieńcowego stwierdzili znamienny wzrost ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów leczonych za pomocą IPP.

Juurink i wsp. [16] w badaniu o charakterze kliniczno-kontrolnym przeprowadzonym w populacji chorych leczonych kłopidogrelem po zawale serca stwierdzili, że ryzyko wystąpienia ponownego zawału serca było znamienne większe wśród osób przyjmujących jednocześnie niektóre leki z grupy IPP (omeprazol, lansoprazol lub rabeprazol) w porównaniu z osobami niestosującymi leków z tej grupy. Natomiast nie odnotowano podwyższonego ryzyka w grupie chorych leczonych pantoprazolem [16].

Po opublikowaniu tych danych *European Medicines Agency* (EMA) w 2009 r. ogłosiła stanowisko dotyczące potencjalnych konsekwencji łączenia kłopidogrelu z IPP sugerujące, aby unikać łącznego podawania tych leków, chyba że jest to niezbędne [17].

Nie wszystkie badania retrospektywne potwierdziły zagrożenia wynikające ze skojarzenia kłopidogrelu z terapią z za-

stosowaniem IPP. W populacji 1210 pacjentów leczonych skojarzoną terapią przeciwplatekową po zabiegu angioplastyki wieńcowej z implantacją stentu na Uniwersytecie w Wiedniu nie wykazano u osób stosujących IPP zwiększonego ryzyka zgonu, OZW i zakrzepicy w stencie w okresie obserwacji $7,8 \pm 3,6$ miesiąca [18]. Także grupa z Monachium nie stwierdziła, aby stosowanie IPP było niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu, zawału serca i zakrzepicy w stentach uwalniających leki w obserwacyjnym badaniu obejmującym 3338 pacjentów, z czego 698 osób było leczonych za pomocą IPP, obserwowanych przez 30 dni [19]. W grupie chorych otrzymujących IPP stwierdzono większą częstość powyższych zdarzeń klinicznych, lecz była ona spowodowana wyjściowo wyższym ryzykiem m.in. z powodu licznych chorób towarzyszących, a nie terapią IPP. Warto także wspomnieć o retrospektywnym badaniu Raya i wsp. [20], którzy wśród pacjentów leczonych kłopidogrelem i IPP zaobserwowali znaczącą redukcję ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego w porównaniu z osobami otrzymującymi jedynie kłopidogrel, przy zbliżonej częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych w obu grupach.

Uwzględniając te wyniki, wydaje się, że jedynie randomizowane, prospektywne badanie mogłoby wyjaśnić potencjalne skutki kliniczne interakcji między kłopidogrelem a lekami z grupy IPP.

KLINICZNE BADANIA PROSPEKTYWNE

Interesującym przyczynkiem do dyskusji są wyniki badania TRITON-TIMI 38 (*TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38*). Spośród pacjentów włączonych do tej próby 33% przyjmowało leki z grupy IPP w momencie randomizacji [8]. Nie stwierdzono wpływu stosowania IPP na ryzyko występowania pierwotnego złożonego punktu końcowego, zawału serca i zakrzepicy w stencie zarówno u pacjentów otrzymujących kłopidogrel, jak i tych, którzy byli leczeni prasugrelem. Co ciekawe, przyjmowanie IPP w tym badaniu nie wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem ryzyka krwawień niezależnie od stosowanego leku antyagregacyjnego. Te obserwacje potwierdzono, gdy porównano pacjentów, którzy przyjmowali IPP przez cały czas badania, z chorymi, którzy przyjmowali je wyłącznie na początku. Przeprowadzono także dodatkową analizę dla różnych IPP (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol), która nie wykazała wpływu żadnego z IPP na wynik odległy w obu ramionach badania — wśród leczonych kłopidogrelem oraz wśród przyjmujących prasugrel. Dodatkowa subanaliza genetyczna przeprowadzona w tym badaniu nie wykazała wpływu polimorfizmu CYP2C19, zarówno na interakcje między IPP a kłopidogrelem, jak i między IPP a prasugrelem. O'Donoghue i wsp. [8] podsumowując te obserwacje, stwierdzili, że relatywnie niewielki wpływ leków z grupy IPP zarówno na kłopidogrel, jak i na prasugrel okazał się nie-

wystarczający, aby spowodować niekorzystne następstwa kliniczne. Brak klinicznie uchwytnej interakcji lekowej między badanymi lekami antyagregacyjnymi a IPP był, ich zdaniem, podobny do poczynionych wcześniej obserwacji dotyczących atorwastatyny i kłopidogrelu. W badaniach *ex vivo* wykazano, że atorwastatyna zmniejsza antyagregacyjne działanie kłopidogrelu w sposób zależny od dawki, jednak badania *in vivo* nie potwierdziły, aby łączne stosowanie tych leków wiązało się z gorszym odległym wynikiem leczenia. Należy jednak podkreślić, że była to analiza *post hoc*, której oczywiste ograniczenia pozostawiają pewne wątpliwości [8].

W randomizowanym, prospektywnym badaniu COGENT (*Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial*) oceniano bezpieczeństwo stosowania omeprazolu w porównaniu z placebo u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca stosujących podwójną terapię antyagregacyjną (kłopidogrel + kwas acetylosalicylowy) [21]. Stwierdzono brak różnic w częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych i zawałów serca w porównywanych grupach. Jednocześnie wykazano znaczące zmniejszenie ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego w grupie, w której terapię kłopidogrelem łączono ze stosowaniem IPP. Trzeba jednak zwrócić uwagę, że badanie to zostało przedwcześnie przerwane z powodu bankructwa sponsora, dlatego biorąc także pod uwagę niewielką liczbę zdarzeń klinicznych (odpowiednio 51 zdarzeń żołądkowo-jelitowych i 109 zdarzeń sercowo-naczyniowych w obu grupach łącznie), można mieć wątpliwości, czy siła tego badania była wystarczająca, aby udowodnić stawianą hipotezę. Wydaje się to szczególnie istotne, jeśli pamiętać się o jedynie niewielkim/umiarkowanym wzroście ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w badaniach obserwacyjnych wskazujących na niekorzystne konsekwencje skojarzonej terapii kłopidogrelem i IPP (hazard względny lub iloraz szans < 2) oraz szerokim przedziałem ufności w badaniu COGENT, który nie pozwala na wykluczenie wzrostu ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie leczonej omeprazolem aż o 44%. Dodatkowym ograniczeniem badania COGENT jest brak genetycznej analizy polimorfizmów, które mogą modyfikować działanie kłopidogrelu, a ponadto nie można wykluczyć ich wpływu na interakcję między kłopidogrelem a omeprazolem [21].

Wyniki badań dotyczących wpływu stosowania kłopidogrelu i IPP na kliniczne punkty końcowe zestawiono w tabeli 1.

METAANALIZA BADAŃ KLINICZNYCH

W przeciwieństwie do wyników badania COGENT ostatnio opublikowana przez Siller-Matulę i wsp. [24] metaanaliza obejmująca także wyniki TRITON-TIMI 38 potwierdziła istnienie klinicznych konsekwencji jednoczesnego stosowania kłopidogrelu oraz IPP (ryc. 2). Analizie poddano wiele badań obejmujących łącznie populację 159 138 osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego leczonych kłopidogrelem, wykazując, że dodatkowe stosowanie IPP wiązało się z istot-

Tabela 1. Zestawienie badań dotyczących wpływu stosowania kłopidogrelu i inhibitorów pompy protonowej na kliniczne punkty końcowe

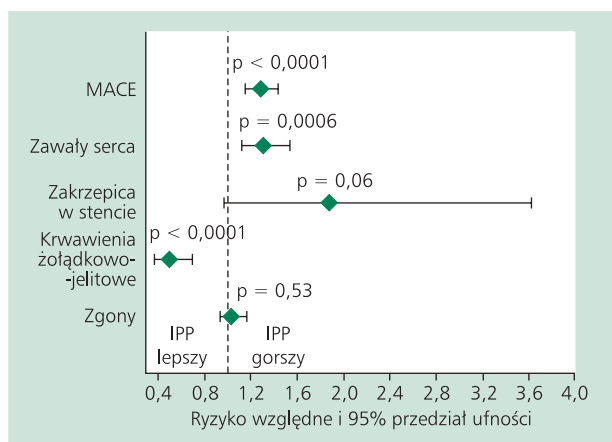
Akronim badania/ /autorzy/ /piśmiennictwo	Rodzaj badania	Rodzaj analizy	Badana populacja	Liczba pacjentów		Rodzaje IPP	Okres obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Wyniki — analiza wieloczynnikowa: IPP v. bez IPP
				IPP	Bez IPP				
COGENT/ /Bhatt DL i wsp. [21]	Randomizowane, z podwójnie ślełą próbą	Prospektywna	Pacjenci po OZW i pacjenci po angioplastyce wieńcowej	1806	1821	Omeprazol	133 dni	MACE (zgon sercowo-naczyniowy, MI, CABG, angioplastyka wieńcowa, udar mózgu), MI, krwawienia żołądkowo-jelitowe	MACE: HR 0,99 (0,68–1,44); MI: HR 0,92 (0,44–1,90); krwawienia żołądkowo-jelitowe: HR 0,34 (0,18–0,63)
TRITON-TIMI 38/ /O'Donoghue ML i wsp. [8]	Randomizowane, z podwójnie ślełą próbą	Post hoc	Pacjenci z OZW leczeni angioplastyką wieńcową	2257	4538	Omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol	15 miesięcy	MACE (zgon sercowo-naczyniowy, MI, udar mózgu)	Wszystkie IPP: HR 0,94 (0,80–1,11); omeprazol (n = 1675): HR 0,91 (0,72–1,15); esomeprazol (n = 613): HR 1,07 (0,76–1,52); pantoprazol (n = 1844): HR 0,95 (0,74–1,18); lansoprazol (n = 441): HR 1,00 (0,63–1,59)
Ho PM i wsp. [14]	Kohortowe	Retrospektywna	Pacjenci z OZW	5244	2961	Nie wyszczególniono	3 lata	MACE (zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja z powodu OZW), zgon z jakiegokolwiek przyczyny, OZW, rewaskularyzacja wieńcowa	MACE: OR 1,25 (1,11–1,41); zgon z jakiegokolwiek przyczyny: OR 0,91 (0,80–1,05); OZW: OR 1,86 (1,57–2,20); rewaskularyzacja wieńcowa: OR 1,49 (1,30–1,71)
Kreutz RP i wsp. [15]	Kohortowe	Retrospektywna	Pacjenci poddani angioplastyce wieńcowej	6843	9847	Omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol	1 rok	MACE (zgon sercowo-naczyniowy, rewaskularyzacja wieńcowa, udar mózgu, epizod przemijającego niedokrwienia mózgu)	HR 1,51 (1,39–1,64)

→

Tabela 1. cd. Zestawienie badań dotyczących wpływu stosowania kłopidogrelu i inhibitorów pompy protonowej na kliniczne punkty końcowe

Akronim badania/ /autorzy/ /piśmiennictwo	Rodzaj badania	Rodzaj analizy	Badana populacja	Liczba pacjentów		Rodzaje IPP	Okres obserwacji	Oceniane punkty końcowe	Wyniki — analiza wieloczynnikowa: IPP v. bez IPP
				IPP	Bez IPP				
Juurlink DN i wsp. [16]	Kliniczno-kontrolne	Retrospektywna	Pacjenci z MI	1026	1765	Omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol	1 rok	MI	Wszystkie IPP: OR 1,27 (1,03–1,57); pantoprazol: OR 1,02 (0,70–1,47); IPP inne niż pantoprazol: OR 1,40 (1,10–1,77)
Ray WA i wsp. [20]	Kohortowe	Retrospektywna	Pacjenci z OZW leczeni angioplastyką wieńcową	7593	13 003	Omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol	1 rok	MACE (zgon sercowo-naczyniowy, OZW, udar mózgu), zgon sercowo-naczyniowy, krwawienie żołądkowo-jelitowe	MACE: HR 0,99 (0,82–1,19); zgon sercowo-naczyniowy: HR 1,06 (0,65–1,74); krwawienie żołądkowo-jelitowe: HR 0,50 (0,39–0,65)
Stockl KM i wsp. [22]	Kohortowe	Retrospektywna	Pacjenci po MI i pacjenci po angioplastyce wieńcowej	1033	1033	Głównie pantoprazol	1 rok	MACE (ponowny MI, angioplastyka wieńcowa z implantacją stentu), ponowny MI	MACE: wszystkie IPP: HR 1,64 (1,16–2,32); pantoprazol: HR 1,91 (1,19–3,06) Ponowny MI: wszystkie IPP: HR 1,93 (1,05–3,54); pantoprazol: HR 2,18 (0,88–5,39)
Rassen JA i wsp. [23]	Kohortowe	Retrospektywna	Pacjenci po OZW i pacjenci po angioplastyce wieńcowej	3996	14 569	Omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol	6 miesięcy	MACE (zgon z jakiegokolwiek przyczyny, MI), zgon z jakiegokolwiek przyczyny, MI	MACE: HR 1,22 (0,99–1,51); zgon z jakiegokolwiek przyczyny: HR 1,20 (0,84–1,71); MI: HR 1,22 (0,95–1,57)

OZW — ostry zespół wieńcowy; HR — hazard względny; MACE — poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; OR — iloraz szans; IPP — inhibitor pompy protonowej; MI — zawał serca; CABG — pomostowanie aortalno-wieńcowe



Rycina 2. Wpływ stosowania inhibitorów pompy protonowej (IPP) na występowanie zdarzeń klinicznych u pacjentów leczonych kłopidogrelem w metaanalizie Siller-Matuli i wsp. [24]; MACE — poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe

nym wzrostem ryzyka wystąpienia poważnych niekorzystnych incydentów sercowo-naczyniowych, znaczącym wzrostem ryzyka wystąpienia zawału serca oraz z istotnym zmniejszeniem ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego. Nie stwierdzono natomiast wpływu łącznego stosowania tych leków na śmiertelność w porównaniu z osobami otrzymującymi wyłącznie kłopidogrel [24].

POTENCJALNA ROLA CYP2C19

W odniesieniu do ewentualnego modyfikującego wpływu polimorfizmu enzymu CYP2C19 na interakcję między kłopidogrelem a IPP należy wspomnieć o wynikach ostatnio ogłoszonych badań Furuty i wsp. [25] oraz Lee [26]. W obu pracach zmniejszoną aktywność przeciwpłytkową kłopidogrelu w czasie terapii IPP stwierdzono we wszystkich podgrupach wyodrębnionych zależnie od powyższego polimorfizmu, ale paradoksalnie hamujące działanie tych leków było najmniejsze u osób z dysfunkcyjnym allelem CYP2C19*2 [25, 26].

BADANIA W TRAKCIE REALIZACJI

Istotny wkład w zrozumienie interakcji między IPP i kłopidogrelem będzie miało trwające właśnie badanie SPICE (*Evaluation of the Influence of Statins and Proton Pump Inhibitors on Clopidogrel Antiplatelet Effects*) bezpośrednio porównujące efekt leków z grup IPP (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol) i blokerów receptora H₂ (ranitydyna) na agregację płytek krwi u 320 pacjentów po zabiegu angioplastyki wieńcowej [27]. Drugorzędowymi punktami końcowymi będą: ocena występowania oporności na kłopidogrel, występowanie polimorfizmu CYP2C19*2 oraz jego związek z działaniem IPP i zahamowaniem funkcji płytek krwi przez kłopidogrel, śmiertelność całkowita, występowanie zawałów serca, udarów mózgu, krwawień z przewodu pokarmowego oraz zabiegów rewaskularyzacyjnych na naczyniach wieńcowych. Innym interesującym projektem o charakterze próby typu cross over jest aktualnie trwające badanie DOSAPI (*Double the Dose of Clopidogrel or Switch to Prasugrel to Antagonize Proton Pump Inhibitor Interaction*), do którego zostanie włączonych 104 pacjentów z chorobą wieńcową leczonych kłopidogrelem [28]. Chorzy zostaną poddani podwójnej randomizacji [przydzielą do grup lansoprazolu/placebo i podwójnej dawki podtrzymującej kłopidogrelu (150 mg)/standardowej dawki podtrzymującej prasugrelu (10 mg)]. Celem badania jest porównanie skuteczności na podstawie badania funkcji płytek krwi różnych schematów terapii pochodnymi tienopirydyny u chorych leczonych lansoprazolem.

PODSUMOWANIE

Podsumowując stan dostępnej wiedzy dotyczącej klinicznych konsekwencji interakcji między kłopidogrelem a IPP, jedyne co można stwierdzić, to fakt, że nadal istnieją poważne wątpliwości, czy wykazane *ex vivo* hamujące działanie niektórych IPP na metabolizm kłopidogrelu ma negatywny wpływ na wyniki odległe terapii. Ponadto IPP różnią się między sobą farmakokinetyką, a w konsekwencji mają różny potencjał jako kompetycyjne inhibitory transformacji kłopidogrelu w aktywny tiolowy metabolit: omeprazol wykazuje najsilniejszy, a pantoprazol najslabszy wpływ na antyagregacyjne działanie kłopidogrelu. Znaczenie polimorfizmu genu CYP2C19 wymaga

Tabela 2. Wskazówki dla lekarzy praktyków dotyczące interakcji inhibitorów pompy protonowej (IPP) i kłopidogrelu. Wskazówki zostały sformułowane przez autorów na podstawie dostępnych danych naukowych oraz stanowiska amerykańskich towarzystw naukowych [31]

1. Znaczenie kliniczne obserwowanej w warunkach laboratoryjnych interakcji między IPP i kłopidogrelem pozostaje niejasne.
2. Stosowanie IPP w celu redukcji ryzyka krwawień z przewodu pokarmowego u pacjentów stosujących kłopidogrel powinno być ograniczone do chorych z wcześniejszym krwawieniem z przewodu pokarmowego oraz osób z licznymi czynnikami ryzyka krwawień.
3. IPP skuteczniej niż blokery receptora H₂ redukują ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego w powyższych grupach pacjentów.
4. W przypadku konieczności równoczesnego stosowania IPP i kłopidogrelu należy rozważyć użycie pantoprazolu, a unikać terapii omeprazolem.
5. Nie zaleca się w praktyce klinicznej badań genetycznych oraz laboratoryjnej oceny funkcji płytek krwi przy podejmowaniu decyzji dotyczącej skojarzonej terapii lekami przeciwpłytkowymi i IPP.

dalszych badań, w tym uwzględnienia allelu CYP2C19*17 związanego z bardziej efektywną przemianą klopidoogrelu w aktywny metabolit i większym ryzykiem krwawień [29]. Nie można także wykluczyć, że efekt kliniczny jest modyfikowany przez wykazane *ex vivo* oddziaływanie między lekiem należącym do grupy IPP a preparatem zawierającym kwas acetylosalicylowy [30].

Podsumowanie tej publikacji stanowią wskazówki dla lekarzy praktyków (tab. 2), które sformułowano na podstawie obecnie dostępnych badań oraz stanowiska amerykańskich towarzystw naukowych [31].

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Grześk G, Kubica A, Grześk E et al. Kwas acetylosalicylowy i klopidoogrel w leczeniu choroby wieńcowej. *Folia Cardiol Excerpta*, 2009; 4: 310–316.
- Bryniarski L, Pelc-Nowicka A, Zabojszcz M et al. Dual antiplatelet therapy and antithrombotic treatment: Recommendations and controversies. *Cardiol J*, 2009; 16: 179–189.
- Undas A, Stepień E, Branicka A et al. Thrombin formation and platelet activation at the site of vascular injury in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel combined with aspirin. *Kardiol Pol*, 2009; 67: 591–598.
- Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*, 2009; 157: 148.e1–e5.
- Kubica J, Koziński M, Grześk G. Mechanizmy działania leków przeciwplateletowych. *Folia Cardiol Excerpta*, 2009; 4: 10–17.
- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 256–260.
- Kubica J, Koziński M, Grześk G et al. Inhibitory receptora płytkowego P2Y₁₂. *Folia Cardiol Excerpta*, 2009; 4: 146–155.
- O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*, 2009; 374: 989–997.
- Sibbing D, Morath T, Stegherr J et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost*, 2009; 101: 714–719.
- Cuisset T, Frere C, Quilici J et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 1149–1153.
- Neubauer H, Engelhardt A, Krüger JC et al. Pantoprazole does not influence the antiplatelet effect of clopidogrel: a whole blood aggregometry study after coronary stenting. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010; 56: 91–97.
- Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S et al. Differential Effects of Omeprazole and Pantoprazole on the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Clopidogrel in Healthy Subjects: Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Comparison Studies. *Clin Pharmacol Ther*, 2011; 89: 65–74.
- Zuern CS, Geisler T, Lutitsky N et al. Effect of comedication with proton pump inhibitors (IPPs) on post-interventional residual platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting treated by dual antiplatelet therapy. *Thromb Res*, 2010; 125: e51–e54.
- Ho PM, Maddox TM, Wang L et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*, 2009; 301: 937–944.
- Kreutz RP, Stanek EJ, Aubert R et al. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel medco outcomes study. *Pharmacotherapy*, 2010; 30: 787–796.
- Juurlink DN, Gomes T, Ko DT et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ*, 2009; 180: 713–718.
- EMA statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors (<http://www.npci.org.uk/blog/?p=354>).
- Tentzeris I, Jarai R, Farhan S et al. Impact of concomitant treatment with proton pump inhibitors and clopidogrel on clinical outcome in patients after coronary stent implantation. *Thromb Haemost*, 2010; 104: 1211–1218.
- Sarafoff N, Sibbing D, Sonntag U et al. Risk of drug-eluting stent thrombosis in patients receiving proton pump inhibitors. *Thromb Haemost*, 2010; 104: 626–632.
- Ray WA, Murray KT, Griffin MR et al. Outcomes with concurrent use of clopidogrel and proton-pump inhibitors: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2010; 152: 337–345.
- Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1909–1917.
- Stockl KM, Le L, Zakharyan A et al. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 704–710.
- Rassen JA, Choudhry NK, Avorn J et al. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using clopidogrel with proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome. *Circulation*, 2009; 120: 2322–2329.
- Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K et al. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2010; 8: 2624–2641.
- Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes. *Br J Clin Pharmacol*, 2010; 70: 383–392.
- Lee JK. Clopidogrel: IPP interaction more relevant in noncarriers of CYP2C19 loss-of-function gene (<http://www.theheart.org/article/1120273.do>).
- Evaluation of the influence of Statins and Proton Pump Inhibitors on Clopidogrel Antiplatelet Effects (SPICE) (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00930670>).
- Double the Dose of Clopidogrel or Switch to Prasugrel to Antagonize Proton Pump Inhibitor Interaction. (DOSAPI) (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175200>).
- Sibbing D, Koch W, Gebhard D et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*, 2010; 121: 512–518.
- Kasprzak M, Koziński M, Bielis L et al. Pantoprazole may enhance antiplatelet effect of enteric-coated aspirin in patients with acute coronary syndrome. *Cardiol J*, 2009; 16: 535–544.
- Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 2051–2066.